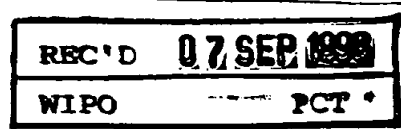




09/462909



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

PRIORITY DOCUMENT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

29 JUL 1998

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

16 JUL 1997

97 09016 -

75

16 JUL 97

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET REGIMBEAU
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande
de brevet européen

☒ demande initiale

☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent références du correspondant

téléphone

236373 D16886 JM

01 45 00 92 02

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé

☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Nouveaux peptides et polypeptides utiles dans la régénération du système nerveux

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

UNIVERSITÉ D'AUVERGNE

Forme juridique

Nationalité (s)

Française

Adresse (s) complète (s)

49, boulevard François Mitterrand, 63000 CLERMONT-FERRAND

Pays

FR

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS

antérieures à la présente demande

n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

M. Clément / 92 1227

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

1556



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

97 09016

TITRE DE L'INVENTION : Nouveaux peptides et polypeptides utiles dans la
régénération du système nerveux

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

UNIVERSITE D'AUVERGNE

49, boulevard François Mitterand, 63000 CLERMONT-FERRAND

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

MEINIEL Annie
12, Impasse de l'Auzon
63800 Cournon, FR

MONNERIE Hubert
2, rue de la Berge
42300 Roanne, FR

GOBRON Stéphane
33, rue Philippe Lebon
63000 Clermont-Ferrand, FR

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

16 juillet 1997

CABINET REGIMBEAU

M. Schmitt
921227

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDI- CATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
odifiées(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
9			X	16 09.97	08 OCT. 1997 - SR

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

La présente invention concerne de nouveaux peptides et polypeptides utiles notamment à titre de médicaments dans les thérapies impliquant la régénération des cellules du système nerveux et utiles également comme additifs dans les cultures de cellules nerveuses.

5 Il est bien connu que différents peptides synthétiques déduits de la structure de la thombospondine ont des actions intéressantes sur différents types cellulaires, notamment ils inhibent les tumeurs chez les mammifères, influencent la thromolyse, l'angiogénèse, peuvent être des modulateurs du complément ou bien assurer la promotion d'attachement cellulaire.

10 Les peptides ou polypeptides selon la présente invention, dont la structure dérive en partie de l'un des motifs thombospondine rencontrés dans une protéine particulière, la SCO-spondine, présentent toutefois une action tout à fait remarquable sur les cellules neuronales du système nerveux central, notamment du cortex cérébral et de la moelle épinière, ce qui n'a jamais été démontré pour aucun des peptides mentionnés précédemment.

15 Les caractéristiques générales de la SCO-spondine sont décrites notamment dans l'article de Monnerie et al. (soumis) et l'article de Gobron et al. Journal of Cell Science, 109, 1053-1061, 1996.

20 Plus particulièrement, la présente invention concerne un peptide ou polypeptide ayant la formule :



dans laquelle A_1 et A_2 sont des séquences d'acides aminés comportant de 1 à 5 acides aminés, de préférence de petits amino-acides.

25 Il convient de rappeler que dans l'ensemble de la description, on entend désigner par « acide aminé » aussi bien les acides aminés naturels que les acides aminés non naturels. Par « acide aminé naturel » on entend désigner les acides aminés sous forme L que l'on peut trouver dans les protéines naturelles, c'est-à-dire alanine, arginine, asparagine, acide aspartique, cystéine, glutamine, acide glutamique, glycine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, proline, sérine, thréonine, tryptophane, tyrosine et valine. Mais, la présente invention concerne 30 également les acides aminés non naturels, c'est-à-dire les acides aminés précédents sous leur forme D, ainsi que les formes homo de certains acides aminés comme l'arginine, la lysine, la phénylalanine et la sérine ou les formes nor de la leucine ou de la valine.

Il est également possible d'envisager l'utilisation d'autres acides aminés comme, par exemple :

Abu : acide alpha-aminobutyrique

Agm : agmatine

5 Aib : acide alpha-aminoisobutyrique

F-trp : N-formyle-trp

la sarcosine

la statine

l'ornithine

10 la désaminotyrosine.

La désaminotyrosine est incorporée à l'extrémité N-terminale alors que l'agmatine et la statine sont incorporées à l'extrémité C-terminale de ces peptides.

De façon préférée, les peptides selon la présente invention A_1 est la proline ou X_1 -W- X_2 - X_3 , où X_1 , X_2 , X_3 sont choisis parmi G, S et C, c'est-à-dire de petits aminoacides.

15 De façon encore préférée, A_1 est X_1 -W-S- X_3 et A_2 est choisi parmi RS, VS et VT.

Les raisons de ces choix apparaîtront à la lecture de certains exemples.

De préférence, le polypeptide selon la présente invention a la structure

20 suivante :

-W-S- X_1 -W-S- X_2 -C-S- A_2 -C-G-

Le peptide préféré a la structure suivante :

-W-S-G-W-S-S-C-S-R-S-C-G-

25 De façon préférée, les peptides et polypeptides selon la présente invention auront la structure suivante :

Y-W-S- A_1 -C-S- A_2 -C-G-Z

dans laquelle Y et Z constituent les extrémités N et C-terminales du peptide, ou comportent des chaînes d'acides aminés ayant moins de 6 acides aminés, ou comportent des chaînes de composés qui ne sont pas des acides aminés.

30 Ceci correspond au peptide en lui-même ou à un peptide dans lequel les extrémités Z et Y améliorent l'activité pharmacologique ou assurent une meilleure pénétration ou biodisponibilité du principe actif, ainsi il est possible de prévoir dans les extrémités Y et Z l'utilisation de composants hydrophiles permettant éventuellement de passer certaines barrières biologiques, ou bien, au contraire, de prévoir des séquences

35 plus hydrophiles qui permettront une meilleure solubilisation des produits en cause.

Enfin, la modification des extrémités peut faciliter l'incorporation de ces produits dans des formes galéniques particulières comme, par exemple, des liposomes ou des microparticules.

La présente invention concerne également des vecteurs d'expression d'ADN caractérisés en ce qu'ils sont capables d'exprimer les peptides ou polypeptides précédents.

Les séquences d'ADN codant pour les peptides ou les polypeptides précédents peuvent être aisément déterminées à partir des séquences en amino-acides ou en s'appuyant, par exemple, sur les séquences naturelles telles qu'elles seront décrites dans la présente demande.

Les vecteurs d'administration pourront être constitués soit par des vecteurs d'ADN nus, soit par des vecteurs plasmidiques, soit encore par des vecteurs viraux ou bien des vecteurs synthétiques.

Il s'agit là de technologies connues qui ne seront pas décrites dans le détail. L'utilisation de ces vecteurs d'expression permet d'exprimer *in situ* les peptides ou polypeptides en cause et, dans certains cas, est susceptible d'améliorer leur activité.

On choisira, bien entendu, des constructions qui présentent si possible une spécificité pour les cellules nerveuses, dans la mesure où il s'agit des cibles préférées pour les polypeptides selon la présente invention.

Les peptides et polypeptides selon la présente invention peuvent être préparés par tout procédé approprié, notamment ils peuvent être obtenus par synthèse chimique mais également il est possible de les obtenir par voie biologique en utilisant notamment les vecteurs mentionnés précédemment dans les cultures cellulaires appropriées.

Il convient d'ailleurs de remarquer à ce propos que les polypeptides et peptides selon la présente invention peuvent se présenter sous forme déglycosylée ou bien glycosylée si cela est nécessaire. Il convient également de remarquer que dans certains cas et suivant la méthode de préparation il pourra être nécessaire de renaturer certaines structures tertiaires du peptide.

Enfin, les polypeptides selon la présente invention sont plus particulièrement utilisables dans des compositions pharmaceutiques et ceci dans le but d'être administrés *in vivo*, notamment dans toutes les pathologies et traumatismes nécessitant une régénération des cellules du système nerveux, et plus particulièrement de leurs prolongements et synapses.

Il peut s'agir de pathologies ou de traumatismes dans lesquels on observe une neurodégénérescence, mais il peut également s'agir de pathologies ou de traumatismes dans lesquels la régénération du système nerveux central, notamment des axones, ou des nerfs périphériques est nécessaire.

5 Parmi les pathologies neurodégénératives dans lesquelles les composés selon la présente invention peuvent apporter un support, il faut citer notamment la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson et les différents types de myopathies.

10 Pour ce qui concerne la régénération des prolongements neuronaux, notamment des axones, il peut s'agir en particulier de problèmes de type accidentel ou traumatique (section de moelle épinière ou de nerfs périphériques).

De même, les composés selon la présente invention peuvent être utilisés comme additifs dans certaines cultures cellulaires avec les mêmes effets que ceux mentionnés précédemment sur la croissance des cellules.

15 Plus particulièrement, les composés selon la présente invention augmentent la pousse neuritique (incluant les axones) dans les neurones du cortex cérébral. Sur les neurones de la moelle épinière on note une inhibition de l'agrégation et une défasciculation des neurites, on note aussi une augmentation des contacts synaptiques.

20 La « pousse neuritique » est définie comme un allongement, c'est-à-dire une croissance des prolongements des neurones, que ce soit le prolongement dendritique ou axonal.

L'« agrégation » est définie comme un regroupement des cellules formant un amas.

25 La « défasciculation » est définie comme le résultat d'une diminution de l'adhésivité entre neurites, conduisant à un réseau lâche de prolongements neuronaux.

Le « contact synaptique » est défini comme la capacité pour une cellule neuronale de communiquer avec une autre cellule, celle-ci pouvant être également neuronale.

30 La nomenclature utilisée pour décrire la séquence du présent peptide est la nomenclature internationale utilisant le code à trois lettres ou le code à une lettre et où l'extrémité amino-terminale est présentée à gauche et l'extrémité carboxy-terminale est présentée à droite.

Les compositions selon la présente invention peuvent se présenter sous une forme quelconque habituelle pour l'administration pharmaceutique, c'est-à-dire par exemple des formes d'administration liquide en gel ou tout autre support permettant, par exemple, la libération contrôlée.

5 Parmi les compositions utilisables, il faut citer notamment les compositions injectables plus particulièrement destinées aux injections dans les espaces méningés et sous arachnoïdiens.

Le peptide le plus actif selon la présente invention a la formule suivante :
Trp-Ser-Gly-Trp-Ser-Ser-Cys-Ser-Arg-Ser-Cys-Gly

10 Il est soluble en milieu aqueux basique, présente un poids moléculaire de 1301 Da et présente une composition en amino-acide de :

			N	N(%)	P.M.	P.M.(%)
	C	Cys Cystéine	2	16,7	206	15,8
	G	Gly Glycine	2	16,7	114	8,8
15	R	Arg Arginine	1	8,3	156	12,0
	S	Ser Serine	5	41,7	435	33,4
	W	Trp Tryptophane	2	16,7	372	28,6

Il a été obtenu par synthèse chimique en phase solide.

20 Mais, comme cela a été indiqué précédemment, il peut être obtenu par génie génétique en utilisant un système hôte-vecteur comprenant l'ADN codant pour le peptide en tenant compte, par exemple, de la dégénérescence afin de le produire en grande quantité.

La séquence d'ADNc codant pour le peptide peut être présentée de la façon suivante :

25 5' TGG WSN GGN TGG WSN WSN TGY WSN MGN WSN TGY GGN 3'

A = Adénosine

W = A ou T

C = Cytosine

S = G ou C

G = Guanosine

Y = C ou T

T = Thymidine

M = A ou C

30 N = A, C, G ou T

Le peptide ainsi obtenu a été identifié par microséquençage, analyse HPLC, spectrométrie de masse et séquençage de l'ADN complémentaire.

C'est sur ce produit que l'on a réalisé les expériences suivantes :

Matériel et méthode

Cultures cellulaires dissociées d'hémisphères cérébraux d'embryons de poulet âgés de 8 jours

Les cultures neuronales sont obtenues à partir d'embryons de poulet âgés de 8 jours. Les hémisphères cérébraux, après enlèvement des méninges, sont coupés en petits morceaux et dissociés enzymatiquement avec 0,25 % de trypsine dans un tampon salin PBS exempt de calcium et de magnésium pendant 15 minutes à 37°C.

Les cellules sont centrifugées à 200 g pendant 5 minutes en milieu DMEM à 20 % de SVF pour l'inactivation trypsique. Les cellules sont ensuite filtrées sur membrane de nylon (dimension des pores : 48 microns) et collectées dans un milieu chimiquement défini exempt de sérum contenant un mélange 1/1 de DMEM et de milieu Ham's F12 supplémenté avec de la glutamine (4 mM), du glucose (33 mM), de la pénicilline G (50 U/ml), du sulfate de streptomycine (50 µg/ml) et un supplément N2 de Bottenstein et Sato (1979) : putrescine (100 µM), sélénite de sodium (30 nM), transferrine humaine (50 µg/ml), progestérone (20 nM), insuline (5 µg/ml) et β-estradiol (1 pM). Tous les suppléments N2 sont achetés chez Sigma.

Les cellules sont étalées avec une densité de $7,5 \times 10^4$ cellules/cm² sur des boîtes en plastique à 24 puits. Pour certaines expérimentations, les boîtes en plastique sont revêtues soit de fibronectine (24 µg/ml) soit de thrombospondine (20 µg/ml). Les cultures sont incubées à 37°C et sous air à 10 % de CO₂. Le milieu n'est pas changé au cours de l'expérience. Ces cultures consistent en près de 95 % de neurones.

Cultures cellulaires de neurones spinales

Les moelles épinières d'embryons de poulet âgés de 6 jours sont disséquées, débarrassées de leur membrane méningée et coupées en petits morceaux dans un tampon phosphate (PBS) exempt de calcium et de magnésium. Après incubation avec 0,25 % de trypsine pendant 10 minutes à 37°C, le tissu est centrifugé à 200 g pendant 4 minutes dans un milieu de croissance contenant 20 % de sérum de veau foetal pour stopper la trypsination. Les cellules sont alors dissociées par trituration répétée en utilisant une pipette Pasteur et resuspendues dans un milieu chimiquement défini exempt de sérum comme précédemment.

Les cellules sont étalées avec une densité de $7,5 \times 10^4$ cellules/cm² sur des boîtes de culture en plastique à 24 puits. Les cultures sont incubées à 37°C et sous air à 10 % de CO₂. Le milieu n'est pas changé durant les expériences et l'on a déjà démontré que ce type de population cellulaire contenait plus de 93 % de neurones.

Les peptides testés sont, outre le peptide selon la présente invention mentionné précédemment (peptide 1), un second peptide selon l'invention ayant la structure :

W-G-P-C-S-V-S-C-G- (peptide 2)

5 puis 3 peptides de comparaison :

D-C-K-D-G-S-D-E- (peptide 3)

R-K-A-R- (peptide 4)

et une séquence mélangée du peptide 1 :

S-S-C-R-S-G-C-W-G-S-S-W- (peptide 1S (pour scrambled)).

10 L'ensemble de ces peptides a été obtenu par synthèse.

Résultats

En présence du peptide selon la présente invention, les neurones s'agrègent et sont essentiellement connectés par des faisceaux de neurites longs et épais après 5 jours de culture. En plus, ces cellules adhèrent bien au substrat revêtu du peptide avec
15 aucun détachement des agrégats. Au contraire, les cultures cellulaires contrôles, en l'absence de peptide, se détachent rapidement du substrat plastique à 5 jours de culture. Toutefois, sur le plastique, seules les neurones corticaux forment des agrégats à partir desquels très peu de neurites peuvent être observées, ce qui indique que le substrat est insuffisamment adhésif. Le nombre des agrégats neuronaux augmente de 9,3 % entre la
20 culture contrôle et la culture traitée avec le peptide selon l'invention.

L'analyse morphométrique révèle un accroissement significatif, à la fois dans le nombre des neurites par agrégat et dans la longueur des neurites par agrégat. D'autre part, des puits de plastique revêtu avec de la BSA sont très peu adhésifs pour les cellules neuronales.

25 Les essais effectués en comparaison avec le peptide 1 dans le désordre ne donnent aucun résultat significatif.

Le second peptide selon la présente invention donne des résultats plus faibles mais, néanmoins, significatifs.

De même, les essais réalisés avec le peptide R-K-A-R qui est une séquence
30 consensus de fixation des glycosamino-glycanes présente dans un grand nombre de protéines se fixant à l'héparine, de même que les peptides correspondant à des récepteurs de LDL type A n'ont donné aucun résultat représentatif.

D'autre part, on a étudié l'effet des peptides selon la présente invention 1 et 2 sur des cultures à faible densité. En effet, il a déjà été démontré que la forte
35 agrégation pouvait influencer la croissance neuritique de la même façon que la force d'adhésion des cellules au substrat.

Les essais réalisés à faible densité ont montré qu'en l'absence d'agrégation les deux peptides augmentaient de façon significative le pourcentage des cellules neuronales portant des neurites. Dans les contrôles, seuls 24,4 % des cellules adhérentes présentaient des neurites à 4 jours de culture tandis que respectivement 2 et 2,5 fois plus apparaissaient en présence des peptides 1 et 2 selon la présente invention.

Les analyses morphométriques ont révélé une augmentation significative dans chacun d'eux à la fois du nombre de neurites par cellule et de la longueur des neurites en présence du peptide 1 et non pas du peptide 2. Dans ces conditions, ceci démontre que, même en l'absence d'agrégation neuronale, le peptide 1 et à moindre degré le peptide 2 sont capables de promouvoir l'adhésion et la croissance neuritique des cellules neuronales corticales.

On a également étudié l'effet du peptide selon la présente invention dans différentes conditions expérimentales :

En présence de différents substrats, on a pu démontrer par exemple que le peptide selon l'invention augmentait de façon significative le nombre des neurites par agrégat dans des plaques à puits revêtues avec la thrombospondine ou la fibronectine et ceci par rapport aux contrôles, de même que la longueur des neurites par agrégat.

L'activité du peptide 1 sur les cultures de cellules de moelle épinière par rapport à des contrôles montre que les neurones demeurent distribués pendant au moins une semaine *in vitro*. Les neurones montrent des croissances neuritiques proéminentes formant un réseau sans fasciculation des neurites. On note une augmentation du nombre des contacts synaptiques entre les neurites. Au contraire, les cellules neuronales des contrôles forment, en général, de petits agrégats interconnectés par de longs filaments. Les neurites croissant à partir des agrégats forment des faisceaux relativement raides le long desquels des neurones essentiellement simples, bi ou tripolaires peuvent être vus.

Les autres peptides testés dans les mêmes conditions ne montrent pas de différence notable par rapport aux contrôles.

REVENDEICATIONS

1) Peptide ou polypeptide présentant au moins la séquence en acides aminés suivantes :

5 -W-S-A₁-C-S-A₂-C-G-

dans laquelle A₁ et A₂ sont des séquences d'acides aminés comportant de 1 à 5 acides aminés.

2) Peptide ou polypeptide selon la revendication 1, caractérisé en ce que A₁ est Pro ou -X₁-W-X₂-X₃-, X₁-, X₂ et X₃- étant choisis parmi G, S et C.

10 3) Peptide ou polypeptide selon la revendication 2, caractérisé en ce que A₁ est -X₁-W-S-X₃.

4) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A₂ est choisi parmi : -R-S-, -V-S- et -V-T-.

15 5) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comporte au moins la séquence :

-W-S-X₁-W-S-X₂-C-S-A₂-C-G-.

6) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il s'agit de :

W-S-G-W-S-S-C-S-R-S-C-G

20 7) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 5 de formule :

Y-W-S-A₁-C-S-A₂-C-G-Z

dans laquelle Y et Z constituent les extrémités N et C-terminales du peptide, ou comportent des chaînes d'acides aminés ayant moins de 6 acides aminés, ou comportent des chaînes de composés qui ne sont pas des acides aminés.

25 8) Composition pharmaceutique comportant à titre de principe actif au moins un peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 7.

9) Application des peptides ou polypeptides selon l'une des revendications 1 à 7 dans la régénération des cellules du système nerveux.

30 10) Application selon la revendication 9, caractérisée en ce que les peptides ou polypeptides selon l'une des revendications 1 à 7 sont utilisés dans le traitement des maladies neurodégénératives.

11) Application selon la revendication 9, caractérisée en ce que les peptides ou polypeptides selon l'une des revendications 1 à 7 sont utilisés dans la régénération de la moelle épinière ou des nerfs périphériques après traumatismes.

12) Additif pour les cultures cellulaires de cellules nerveuses, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 7.

5 13) Vecteur d'expression cellulaire caractérisé en ce qu'il comporte une séquence d'acide nucléique exprimant un peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 7.

ORIGINAL

CABINET REGIMBEAU
CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

REVENDECATIONS

1) Peptide ou polypeptide présentant au moins la séquence en acides aminés suivantes :

5 -W-S-A₁-C-S-A₂-C-G-

dans laquelle A₁ et A₂ sont des séquences d'acides aminés comportant de 1 à 5 acides aminés.

2) Peptide ou polypeptide selon la revendication 1, caractérisé en ce que A₁ est Pro ou -X₁-W-X₂-X₃-, X₁-, X₂ et X₃- étant choisis parmi G, S et C.

10 3) Peptide ou polypeptide selon la revendication 2, caractérisé en ce que A₁ est -X₁-W-S-X₃.

4) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que A₂ est choisi parmi : -R-S-, -V-S- et -V-T-.

15 5) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comporte au moins la séquence :

-W-S-X₁-W-S-X₂-C-S-A₂-C-G-.

6) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il s'agit de :

W-S-G-W-S-S-C-S-R-S-C-G

20 7) Peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 5 de formule :

Y-W-S-A₁-C-S-A₂-C-G-Z

dans laquelle Y et Z constituent les extrémités N et C-terminales du peptide, ou comportent des chaînes d'acides aminés ayant moins de 6 acides aminés, ou comportent des chaînes de composés qui ne sont pas des acides aminés.

25 8) Composition pharmaceutique comportant à titre de principe actif au moins un peptide ou polypeptide selon l'une des revendications 1 à 7.

9) Application des peptides ou polypeptides selon l'une des revendications 1 à 7 dans la régénération des cellules du système nerveux.

30 10) Utilisation des peptides ou polypeptides selon l'une des revendications 1 à 7 pour la réalisation de médicaments destinés au traitement des maladies neurodégénératives.

11) Utilisation des peptides ou polypeptides selon l'une des revendications 1 à 7 pour la réalisation de médicaments destinés à la régénération de la moelle épinière ou des nerfs périphériques après traumatismes.